

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Fisiologi Tidur

2.1.1 Definisi tidur

Tidur didefinisikan sebagai suatu keadaan tak sadar yang dapat dibangunkan dengan pemberian rangsang sensorik atau dengan rangsang lainnya. Tidur harus dibedakan dengan koma, yang merupakan keadaan tak sadar yang tidak dapat dibangunkan. Terdapat berbagai tahap dalam tidur, dari tidur yang sangat ringan sampai tidur yang sangat dalam; para peneliti tidur juga membagi tidur menjadi dua tipe yang secara keseluruhan berbeda, dan memiliki kualitas yang berbeda pula, yaitu tidur gelombang lambat yaitu saat gelombang otaknya sangat kuat dan berfrekuensi rendah dan tidur REM (*Rapid Eye Movement*) dimana pada tidur tipe ini mata bergerak cepat meskipun sedang tidur (John E. Hall, 2016).

2.1.2 Teori Dasar Tidur

Proses Penghambatan Aktif diduga sebagai penyebab tidur. Ada teori lama yang menyatakan bahwa area eksitasi pada batang otak bagian atas, yang disebut sistem aktivasi retikuler mengalami kelelahan setelah seharian terjaga sehingga menjadi tidak aktif. Keadaan ini disebut teori pasif dari tidur. Percobaan penting telah mengubah pandangan ini ke teori yang lebih baru bahwa tidur disebabkan oleh proses penghambatan aktif. Hal ini terbukti bahwa pemotongan batang otak setinggi regio midpons menghasilkan otak dengan

korteks yang abnormal. Dengan kata lain, suatu pusat yang terletak di bawah tingkat midpons pada batang otak, yang diperlukan untuk menyebabkan tidur dengan cara menghambat bagian-bagian otak lainnya (John E. Hall, 2016).

Tidak ada bagian tertentu dari otak yang bertindak sebagai pusat tidur atau terjaga yang monolitik. Sebaliknya, keadaan tidur dan gairah neurobiologis dicapai melalui interaksi terkoordinasi antara beberapa wilayah otak. Batang otak adalah struktur dalam otak yang paling terkonservasi secara evolusioner. Batang otak adalah pusat kendali untuk sistem saraf otonom, yang mengatur aktivitas dasar penunjang kehidupan seperti detak jantung, tekanan darah, dan pernapasan. Mengenai tidur dan terjaga, batang otak menghasilkan neuromodulator pemicu bangun seperti serotonin, norepinefrin, dan dopamin yang mengatur aktivitas otak. Daerah batang otak yang menghasilkan bahan kimia ini secara kolektif disebut sebagai *Ascending activating system* karena daerah ini memproyeksikan dan mengaktifkan daerah otak yang terletak di korteks serebral.

Hipotalamus mendukung tiga proses utama yang berhubungan dengan tidur. Pertama, hipotalamus mengatur nucleus suprachiasma, yang mana dia mengatur ketepatan waktu sirkadian. Kedua, hipotalamus mengatur sistem saraf otonom, khususnya yang berkaitan dengan suhu. Ketiga, meningkatkan neuromodulator pemicu bangun dari batang otak dengan dua bahan kimia tambahan: histamin dan orexin (juga dikenal sebagai hipokretin). Produksi histamin dan orexin oleh hipotalamus mendorong terjaga di siang hari,

sementara konsentrasi histamin dan orexin yang rendah di malam hari memfasilitasi kantuk dan kecenderungan untuk tidur.

Thalamus adalah kumpulan inti yang berfungsi sebagai pintu gerbang informasi yang berkaitan dengan sensorik, rasa, penglihatan, dan suara untuk melakukan perjalanan ke ke area korteks serebral. Meskipun secara historis dilihat sebagai stasiun pemancar sederhana, talamus sekarang dipahami untuk melakukan fungsi penyaringan yang ekstensif. Selama tidur, talamus memblokir sebagian besar informasi sensorik mencapai korteks. Kebisingan sekitar, bisikan, dan cahaya redup semuanya dihilangkan, memungkinkan tidur terjadi tanpa harus memproses apa yang sedang terjadi di lingkungan secara sadar.

Otak besar mencakup berbagai struktur kortikal dan subkortikal, seperti korteks somatosensori dan motorik, ganglia basalis, dan hipokampus. Proses sensorik, perintah motorik, bahasa, memori, dan emosi semuanya terjadi di atau melibatkan elemen otak besar, yang menunjukkan sebagian besar aktivitas saraf di otak. Otak tidak menggerakkan elemen tertentu dari tidur atau bangun, tetapi aktivitas milyaran neuron kortikal memainkan peran besar dalam menentukan apakah seseorang terjaga atau tertidur. Sedangkan dari segi neuromodulator terdapat dopamine yang berfungsi sebagai induksi pergerakan involunter dan menstimulasi nucleus accumbens untuk perasaan tenang dan bahagia, histamin yang diproduksi di nucleus tuberomamilaris berperan saat kita terjaga, norepinephrine yang diproduksi di locus coeruleus bertanggung jawab di system saraf otonom untuk fungsi simpatis, asetilkolin yang diproduksi di basal

otak besar yang berperan saat terjaga dan tidur fase REM, serotonin yang diproduksi di nucleus raphe untuk fungsi saat kita terjaga dan menghambat tidur fase REM, dan Orexin yang diproduksi di hypothalamus bagian lateral yang sangat berperan bila terjadi gangguan tidur dan berperan saat kita terjaga.

Dari segi system saraf otonom Sistem saraf otonom bertanggung jawab atas regulasi bawah sadar dari detak jantung, pernapasan, tekanan darah, suhu, dan bagian fisiologi penting lainnya. Sistem ini dibagi menjadi dua cabang yang berlawanan: cabang simpatik dan parasimpatis. Selama terjaga, cabang simpatik dan parasimpatis secara konstan beradaptasi dengan rangsangan lingkungan dan proses emosional / mental. Selama tidur NREM, bagaimanapun, cabang simpatik sebagian besar diam sementara cabang parasimpatis tetap aktif. Hal ini menyebabkan penurunan progresif dalam detak jantung, suhu, dan tekanan darah yang mendorong dan mempertahankan tidur NREM yang bergerak melalui tahap 1-3 (Andrew S. Tubbs, 2019).

2.1.3 Jenis Tidur

Setiap malam, seseorang mengalami dua tipe tidur yang saling bergantian satu sama lain. Tipe ini disebut (1) tidur gelombang-lambat, yang gelombang otaknya sangat kuat dan frekuensinya rendah, dan (2) tidur dengan pergerakan mata yang cepat (tidur REM) pada tipe tidur ini mata bergerak dengan cepat meskipun orang tetap tidur. Setiap malamnya, sebagian besar durasi tidur terdiri atas gelombang lambat yang bervariasi; yakni tidur yang nyenyak/dalam dan tenang yang dialami seseorang pada jam-jam pertama tidur

sesudah terjaga selama beberapa jam sebelumnya. Di sisi lain, tidur REM timbul dalam beberapa episode dan meliputi sekitar 25% dari seluruh masa tidur pada orang dewasa; setiap episode normalnya terjadi kembali setiap 90 menit. Tipe tidur ini tak begitu tenang, dan biasanya berhubungan dengan mimpi yang seolah-olah nyata. Pergantian antara NREM dan tidur REM tampaknya dikendalikan oleh penghambatan timbal balik antara neuron monoaminergik dan subset spesifik dari neuron kolinergik dalam batang otak. Neuron kolinergik ini menunjukkan koneksi penghambatan timbal balik ke neuron noradrenergik dan neuron serotonergik. Ketika tidur REM dipicu, neuron kolinergik menjadi aktif secara maksimal, sedangkan neuron noradrenergik dan serotonergik menjadi tidak aktif. (John E. Hall, 2016).

2.1.4 Fase Tidur

- NREM

Kebanyakan dari kita dapat mengerti sifat-sifat tidur gelombang lambat yang dalam dengan mengingat saat-saat terakhir kita tetap terjaga selama lebih dari 24 jam, dan kemudian tidur nyenyak yang terjadi dalam satu jam pertama setelah mulai tidur. Tahap tidur ini begitu tenang dan dapat dihubungkan dengan penurunan tonus pembuluh darah perifer dan fungsi vegetatif tubuh lain. Contohnya : tekanan darah, frekuensi pernapasan, dan laju metabolisme basal akan berkurang 10% - 30%.

Walaupun tidur gelombang lambat sering disebut "tidur tanpa mimpi," namun sebenarnya pada tahap tidur ini sering timbul mimpi dan kadang-

kadang bahkan mimpi buruk terjadi selama tidur gelombang lambat. Perbedaan antara mimpi-mimpi yang timbul sewaktu tahap tidur gelombang lambat dan mimpi pada tidur REM adalah bahwa mimpi yang timbul pada tahap tidur REM lebih sering melibatkan aktivitas otot tubuh, dan mimpi pada tahap tidur gelombang lambat biasanya tak dapat diingat. Jadi, selama tidur gelombang lambat, tidak terjadi konsolidasi mimpi dalam memori (John E. Hall, 2016). Sedangkan secara fungsi memori NREM berfungsi dalam konsolidasi memori dan homeostasis sinaptik. Sebaliknya, pola aktivitas selama tidur REM dianggap membuat tahap ini lebih sesuai untuk stabilisasi dan integrasi memori (Langille, 2019).

Berikut adalah 4 tahapan pada tidur fase NREM :

1. Tahap 1

NREM tahap 1 tidur melayani peran transisi dalam siklus pra tidur - tidur. Selain bayi baru lahir, mereka yang mengalami narkolepsi, dan gangguan neurologis spesifik lainnya, episode tidur rata-rata individu dimulai pada tahap NREM 1. Tahap ini biasanya berlangsung 1 hingga 7 menit dalam siklus awal, yang merupakan 2 - 5 persen dari total tidur, dan mudah terputus oleh suara yang mengganggu. Aktivitas otak pada EEG dalam transisi tahap 1 dari terjaga (ditandai oleh gelombang alfa berirama) menjadi gelombang frekuensi rendah dan gelombang campuran.

Gelombang alfa tersebut dikaitkan dengan keadaan relaksasi yang terjaga dan ditandai oleh frekuensi 8 hingga 13 siklus per detik.

2. Tahap 2

Tidur tahap 2 berlangsung sekitar 10 hingga 25 menit dalam siklus awal dan memanjang dengan setiap siklus berikutnya, yang pada akhirnya merupakan 45 hingga 55 persen dari total durasi tidur. Seorang individu dalam tahap 2 tidur membutuhkan rangsangan yang lebih intens daripada pada tahap 1 untuk bangun. Aktivitas otak pada EEG menunjukkan aktivitas frekuensi campuran bertegangan rendah yang ditandai dengan adanya spindle tidur dan kompleks-K. Dihipotesiskan bahwa spindle tidur penting untuk konsolidasi memori. Individu yang mempelajari tugas baru memiliki kepadatan tidur yang secara signifikan lebih tinggi daripada mereka yang berada dalam kelompok kontrol.

3. Tahap 3 dan 4

Tahap tidur 3 dan 4 secara kolektif disebut sebagai tidur gelombang lambat (*Slow Wave Sleep*), yang sebagian besar terjadi selama sepertiga malam pertama. Masing-masing memiliki karakteristik yang membedakan. Tahap 3 hanya berlangsung beberapa menit dan merupakan sekitar 3 hingga 8 persen dari tidur. EEG menunjukkan peningkatan tegangan tinggi namun aktivitas gelombang lambat.

Simpulannya, Tahap NREM terakhir adalah tahap 4, yang berlangsung sekitar 20 hingga 40 menit dalam siklus pertama dan membuat sekitar 10 hingga 15 persen durasi tidur. Tahap ini ditandai dengan peningkatan jumlah aktivitas gelombang lambat bertegangan tinggi pada EEG.

- REM

Tidur Rapid-Eye Movement (REM) adalah keadaan otak saat tidur yang disertai dengan beberapa fitur seperti gerakan mata yang acak dan cepat, mimpi yang jelas, tonus otot rangka yang tenang atau menurun, regulasi homeostatis yang menurun dari tubuh (misalnya, suhu, detak jantung, pernafasan, dll.), dan aktivitas otak yang ditandai dengan peningkatan osilasi otak tertentu. Hal ini melibatkan banyak komponen pengaturan pada berbagai lapisan skala mulai dari tingkat molekul hingga tingkat organ (Yamada et al., 2020). Osilasi otak adalah aktivitas elektrofisiologis yang menandakan gelombang otak yang berulang dan berirama. Osilasi otak yang meningkat pada tidur fase REM membuat tidur fase REM disebut juga sebagai tidur paradoks, karena adanya gelombang aktivitas otak walaupun dalam keadaan tidur. Sepanjang tidur malam yang normal, tidur REM yang berlangsung 5 sampai 30 menit biasanya muncul rata-rata setiap 90 menit dan biasanya terjadi sebanyak 4-6 episode. Durasi dari tidur fase REM ini akan meningkat jika tidur kita sangat nyenyak dan akan melambat pada tidur yang mengalami gangguan (John E. Hall, 2016). Tidur fase REM merepresentasikan pergeseran

kategoris dalam aktivitas otak yang berhubungan dengan tidur dan membentuk paruh kedua dari siklus tidur. Sementara sebagian besar neurotransmitter turun ke tingkat yang rendah, namun tingkat asetilkolin bisa sama atau melebihi dengan yang dihasilkan pada saat terjaga. Peningkatan dari kadar asetilkolin ini membuat aktivitas gelombang otak menjadi berfrekuensi tinggi namun beramplitudo rendah, dimana kondisi ini mirip dengan saat manusia dalam keadaan terjaga dan waspada. Mimpi yang hadir di tidur fase REM cenderung bersifat tidak logis, bersifat emosional, dan dapat dengan cepat berubah-ubah, hal ini diduga mampu membantu dalam proses integrasi dan konsolidasi memori yang ditandai dengan peningkatan aktivitas di daerah limbik. Meskipun otak menghasilkan perintah motorik selama mimpi, neuron motorik yang turun dihambat di batang otak untuk mencegah pelaksanaan perintah ini. Ketika proses ini terganggu (seperti pada beberapa gangguan neurologis dan psikiatrik), subjek akan memerankan mimpinya dan seringkali menimbulkan bahaya bagi diri mereka sendiri atau pasangan tidur mereka (Andrew S. Tubbs, 2019). Ringkasnya, tidur REM merupakan tipe tidur saat otak benar-benar dalam keadaan aktif. Namun, aktivitas otak tidak disalurkan ke arah yang sesuai agar orang itu siaga penuh terhadap keadaan sekelilingnya sehingga, orang tersebut benar benar tertidur (John E. Hall, 2016).

2.2 Alzheimer

2.2.1 Definisi

Penyakit Alzheimer adalah penyakit pada sistem saraf yang bersifat progresif merusak sistem memori dan fungsi mental. Jenis paling umum dari demensia di seluruh dunia adalah Alzheimer, dengan prevalensi terus tumbuh sebagian karena populasi dunia yang menua. Proses penyakit neurodegeneratif ini dikarakteristikan secara klasik oleh 2 ciri patologis: deposisi plak β -amiloid dan kerusakan neurofibril akibat hiperfosforilasi protein TAU. Diagnosis didasarkan pada presentasi klinis yang memenuhi beberapa kriteria seperti skor MMSE (*Mini Mental State Examination*), penurunan fungsi kognisi, dan peningkatan biomarker pada cairan cerebrospinal. Pengobatan saat ini ditargetkan untuk terapi simptomatik, meskipun percobaan sedang dilakukan yang bertujuan untuk mengurangi produksi dan beban keseluruhan patologi di dalam otak (Weller & Budson, 2018).

2.2.2 Epidemiologi

Penyakit Alzheimer adalah jenis demensia yang paling umum di antara negara-negara barat, sesuai dengan sekitar 60% dari kasus, sedangkan demensia vaskular adalah yang kedua, dengan sekitar 20% dari semua kasus. Prevalensi demensia meningkat dengan cepat dari sekitar 2-3% di antara mereka yang berusia 70-75 tahun menjadi 20-25% di antara mereka yang berusia 85 tahun atau lebih. Selama usia ini, ada kekurangan data untuk menegaskan apakah prevalensi demensia terus meningkat atau stabil (Rizzi, Rosset, & Roriz-cruz, 2020).

Indonesia adalah negara terpadat keempat di dunia dimana peningkatan jumlah proporsi lansia disertai oleh peningkatan penyakit dan kecacatan degeneratif, termasuk Penyakit Alzheimer. Prevalensi demensia di Indonesia adalah 1,2 juta kasus pada tahun 2015 dan akan terus meningkat hingga 3.980.000 pada tahun 2050. Prevalensi ini akan tetap ada dan meningkat selama lima tahun terakhir (Turana, Teng kawan, Suswanti, Suharya, & Riyadina, 2019).

Tingkat perkembangan penyakit Alzheimer sangat bervariasi. Rata-rata, orang dengan penyakit Alzheimer hidup antara tiga dan 11 tahun setelah diagnosis, tetapi beberapa bertahan 20 tahun atau lebih. Tingkat gangguan saat diagnosis dapat memengaruhi harapan hidup. Pneumonia adalah penyebab umum kematian karena gangguan menelan memungkinkan makanan atau minuman memasuki paru-paru, yang merupakan tempat infeksi dapat terjadi. Penyebab umum kematian lainnya termasuk dehidrasi, malnutrisi, jatuh dan infeksi lainnya. Selain itu, prognosis dari alzheimer ini bisa ditentukan lewat biomarker yang didapatkan dari cairan serebrospinal pasien, dimana semakin banyak ditemukannya penumpukan plak Beta-Amyloid, hiperfosforilasi protein TAU menjadi pertimbangan prognosis dari Alzheimer. Semakin awal dilakukan diagnosis pada pasien Alzheimer, maka semakin mudah dilakukan upaya modifikasi dari penyakit di fase awal penyakit Alzheimer dengan merubah gaya hidup dan pengobatan profilaksis (Corkill, 2020).

Strategi untuk pencegahan Alzheimer melalui perawatan nonfarmakologis dikaitkan dengan intervensi gaya hidup seperti olahraga, kesehatan mental, dan

sosialisasi serta pembatasan kalori dan diet sehat. Alzheimer adalah masalah kesehatan penting yang harus diinformasikan kepada semua orang sehingga strategi pencegahan yang meminimalkan risiko perkembangannya dapat diimplementasikan (Berumen & Padilla, 2016).

Perhatian utama penyakit otak degeneratif seperti Alzheimer adalah tidak tersedianya pengobatan yang efektif sampai sekarang. Di tengah meningkatnya kesadaran masyarakat tentang Alzheimer dan tidak adanya obat yang efektif, strategi pencegahan yang efektif perlu ditingkatkan. Pengobatan untuk mendukung terapi simptomatis bisa dimulai dengan inhibitor ACh Esterase seperti donezepil, rivastigmine, galantamine, dan memantine dengan durasi optimal awal selama 6 bulan. Kemudian bisa ditambah asupan gizi berupa vitamin E dan minyak ikan untuk menjaga nutrisi, dan diikuti dengan aktivitas fisik yang cukup (Joe & Ringman, 2020). Dari upaya pencegahan dan terapi simptomatis tersebut diketahui bahwa dengan memperlambat satu tahun timbulnya gejala dapat mengurangi prevalensi Alzheimer lebih dari 9 juta kasus selama 40 tahun ke depan (Turana et al., 2019).

2.2.3 Etiopatologi

Etiologi dari penyakit Alzheimer sendiri masih berupa beberapa hipotesis. Adapun hipotesis utama dari penyakit Alzheimer adalah deposisi plak β -amiloid dan kerusakan neurofibril akibat abnormalitas agregasi protein TAU. Berikut adalah beberapa teori dari terjadinya penyakit Alzheimer.

- Teori Mutasi Genetik

Berdasar ada atau tidaknya riwayat keluarga, Penyakit Alzheimer dibagi menjadi Penyakit Alzheimer Familial dan Penyakit Alzheimer Sporadis. Dalam Penyakit Alzheimer, protein prekursor amiloid dan presenilin sudah menjadi gen virulensi definitif. Penyakit Alzheimer Sporadis merupakan 90% Penyakit Alzheimer secara keseluruhan. Gen yang berpengaruh besar termasuk gen *apolipoprotein E* (ApoE) gen clusterin, gen reseptor 1, dan *Phosphatidylinositol Binding Clathrin Assembly Protein* (PICALM). Seiring dengan perkembangan penelitian genetik menjadi Penyakit Alzheimer, lebih banyak lokus genetik baru untuk Penyakit Alzheimer telah ditemukan, termasuk gen metabolisme kolesterol (CH25H, ABCAL dan CH24H), *Sterol O-acyltransferase* (Soat1) dan *prostaglandin-endoperoxida sintase 2* (Ptgs2) gen, dan gen enzim pengonversi angiotensin adalah beberapa di antaranya. Penelitian dalam beberapa tahun terakhir telah menunjukkan bahwa microRNA (miRNA) terkait erat dengan nosogenesis Penyakit Alzheimer, miRNA memainkan peran penting dalam ekspresi terjemahan gen dan Penyakit Alzheimer. Penelitian telah menemukan bahwa gen ApoE4 sering muncul dalam kasus-kasus pasien Penyakit Alzheimer lanjut dan bahwa ApoE4 adalah faktor risiko kemunculan Penyakit Alzheimer, yang frekuensi kemunculan gen ApoE4 ini secara positif terkait dengan probabilitas Penyakit Alzheimer.

- β -Amyloid

β -Amyloid diproduksi oleh neuron, mengalir ke dalam darah dan cairan serebrospinal (CSF), dan β -Amyloid tidak akan disimpan secara fisiologis karena terdapat mekanisme pembersihan organisme untuk β -Amyloid tersebut. Meski begitu, oligomer β -Amyloid yang terlarut secara akumulatif dapat merusak persimpangan sinaptik dan menghasilkan neurovirulence. Dalam situasi patologi, ketidakseimbangan antara produksi dan laju pembersihan β -Amyloid dapat menyebabkan sedimentasi, menyebabkan penyakit Alzheimer, hal tersebut bisa menghancurkan homeostasis kalsium intraseluler dan sistem saraf kolinergik, dan menginduksi kerusakan neurofibril, dll. Oleh karena itu mengurangi deposisi β -Amyloid dapat memperbaiki sebagian besar Penyakit Alzheimer, dan memungkinkan terapi target Penyakit Alzheimer. Studi terbaru menunjukkan bahwa sedimentasi β -Amyloid dapat dikurangi melalui penyinaran tikus dengan lampu LED 40 Hz. Di sisi lain β -Amyloid memiliki sitotoksitas, ada penelitian yang menemukan bahwa oligomerisasi β -Amyloid juga dapat memiliki efek perlindungan dan menghadapi infeksi mikroorganisme dan cacing dalam tubuh.

- Abnormalitas Agregasi dari protein TAU

Protein TAU didistribusikan untuk membantu mengikat mikrotubulin, menyatukan mikrotubulus, dan menjaga stabilitas mikrotubulus, yang

memainkan peran penting dalam menjaga integritas sitoskeleton dan transportasi akson. Taut neurofibril adalah penanda patologis penting dari penyakit Alzheimer, yang dibentuk oleh hiperfosforilasi protein TAU dan filamen heliks berpasangan. Alasan hiperfosforilasi protein TAU adalah meningkatnya aktivitas protein kinase, aktivitas protein kinase seperti aktivitas *glikogen sintase kinase 3 β* (GSK-3 β) dapat dikurangi untuk mengurangi fosforilasi, dan penurunan aktivitas fosfatase. Selain itu, kurangnya glukosa di otak dapat membuat protein TAU terhiperfosforilasi dengan memediasi jalur sinyal p38 protein mitogen/*p38 mitogen-activated protein kinases*, dimana meningkatkan kadar glukosa di otak dapat memberikan cara pengobatan baru untuk mengobati Penyakit Alzheimer. Protein TAU mungkin dapat berdifusi dari sel otak ke sel otak lainnya, menunjukkan bahwa difusi TAU antar sel dapat dicegah lewat antibodi pemblokiran protein TAU. Dalam model tikus transgenik TAU-P301L, terapi imunisasi dapat memfasilitasi reaksi pertahanan sel mikroglial, mempercepat pembukaan ke protein TAU, dan melindungi sel saraf dari efek toksik yang ditimbulkan oleh protein TAU. Penelitian melihat efek neurotoksik dari fosforilasi TAU pada nosogenesis Penyakit Alzheimer dan penelitian menemukan bahwa setidaknya pada tahap awal Penyakit Alzheimer, fosforilasi dalam protein TAU mampu menghambat toksisitas A β , karena fosforilasi protein TAU yang dimediasi oleh *p38 Mitogen activated protein kinase* (p38MAPK) dapat melawan toksisitas eksitasi postsinaptik yang disebabkan oleh A β .

- Kerusakan Sinaps

Sejumlah besar penelitian telah menemukan konfirmasi bahwa karakter sinaps dari Penyakit Alzheimer adalah sinapsis yang berkurang, perubahan plastisitas sinaptik, dan tingkat penurunan sinaptik dari lokasi spesifik seperti hippocampus yang memiliki hubungan dengan penurunan kognitif pada pasien Penyakit Alzheimer. Plastisitas sinaptik diperantarai reseptor *N-metil-D-aspartat* (NMDAR), oligomer A β yang memfasilitasi astrosit untuk melepaskan glutamat oleh $\alpha 7$ nAChR dan mengaktifkan NMDAR, membuat jalur sinyal *Extracellular Signal Regulated Kinase* / ERK untuk ditekan dan akhirnya menekan ingatan jangka panjang, oleh karena itu kerusakan sinaptik yang disebabkan oleh hiperaktivasi NMDAR adalah mekanisme yang mungkin terjadi pada penyakit Alzheimer.

- Neuron intermedia dan kerusakan jaringan

Fungsi pembelajaran dan memori pasien Penyakit Alzheimer mengalami kerusakan. Dalam proses pembelajaran dan pembentukan memori, aktivitas neuron dapat berubah, menginduksi rekonstruksi sinaptik dan akhirnya mendorong untuk menghubungkan kembali jaringan neuron. Deposisi A β , kehilangan sinaptik, fosforilasi protein TAU, dan gangguan sistem kolinergik akan menyebabkan cedera saraf. Hilangnya neuron perantara/intermedia akan terjadi pada saat perkembangan Penyakit Alzheimer, dan neuron perantara/intermedia memainkan peran

pengaturan penting untuk rangsangan dan sinkronisasi jaringan saraf hippocampal. Hal tersebut dianggap berhubungan dengan kehilangan sinaptik dan rekonstruksi struktural abnormal yang terjadi di sekitar plak $A\beta$ dan hiperaktifitas neuron di sekitar plak $A\beta$. Parvalbumin dan somatostatin adalah neuron perantara/intermedia yang penting dalam hippocampus untuk fungsi pembelajaran dan menghafal, dan para peneliti menemukan bahwa neuron perantara/intermedia tersebut telah berubah sebelum agregat $A\beta$ pada tahap awal Penyakit Alzheimer, yaitu menjelang presentasi klinis Penyakit Alzheimer, dan penurunan jumlah sel neuropeptida Y dan *parvalbumin-immunoreactive cells* (PV-IR) di hippocampus. Hal ini membuktikan untuk pertama kalinya bahwa neuron perantara/intermedia di hippocampus yang terkait dengan Penyakit Alzheimer sebenarnya berubah pada tikus model pada usia satu bulan, dan lesi fungsional ini menyebabkan gangguan kognitif pada Penyakit Alzheimer.

- Perubahan fungsi mitokondria

Neuron adalah sel yang sangat tergantung pada fosforilasi energi oksidatif mitokondria. Oleh karena itu, perubahan fungsi mitokondria terkait erat dengan kejadian Penyakit Alzheimer yang berkaitan dengan usia. Dibandingkan dengan tikus muda (4 bulan), pada tikus yang lebih tua (24 bulan) tingkat *5-hydroxymethylcytosine* (5hmC) dan ekspresi DNA mitokondria methyltransferase1 menurun dalam mitokondria korteks prefrontal, tetapi tingkat ekspresi dari gen pengkodean mitokondria

meningkat, sedangkan translokasi *methylcytosine dioxygenase 1* / *Tet methylcytosine dioxygenase 1* (TET1) ~ TET3 tidak terpengaruh. Hal ini mengungkapkan untuk perubahan pola metilasi mtDNA dengan usia yang dapat berpartisipasi dalam mekanisme adaptif tubuh untuk penuaan. Hal ini akan mengurangi kinerja neuron sehingga mengakibatkan terjadinya perkembangan Penyakit Alzheimer. Namun, belum dilaporkan untuk mempelajari hubungan miRNA mitokondria dengan perubahan patologis dan manifestasi klinis Penyakit Alzheimer.

- Kemokin

Kemokin memainkan peran pleiotropik dalam patologi Penyakit Alzheimer yang merupakan penyakit inflamasi kronis SSP. Adapun gambaran neuropatologis pada Penyakit Alzheimer berupa taut neurofibril, plak amyloid, peradangan saraf, dan kehilangan sinaptik neuronal. Kemokin terlibat dalam patogenesis Penyakit Alzheimer dengan mengaktifkan atau mengatur sel-sel inflamasi atau sel glial, memainkan peran kunci ganda dari sifat pro-inflamasi dan anti-inflamasi pada Penyakit Alzheimer, Yang akhirnya menyebabkan tingkat kemokin dalam serum, cairan serebrospinal, dan jaringan otak pasien Penyakit Alzheimer berubah.

- miRNA-137

miRNA adalah molekul kecil RNA nonkode endogen dan dapat terlibat dalam mengatur pengembangan dan fungsi sistem saraf. miR-137 (atau

miRNA-137) sebagai anggota miRNA mengambil bagian dalam proses patogenetik dari berbagai penyakit neurologis termasuk Alzheimer. Namun, sekarang tidak sepenuhnya jelas untuk mekanisme molekuler spesifik miR-137 yang mengambil bagian dalam kejadian dan perkembangan Penyakit Alzheimer. miR-137 ada untuk menunda timbulnya Penyakit Alzheimer terutama melalui menghambat sedimentasi A β ekstraseluler, mengatur dan mengendalikan homeostasis kalsium dan memperbaiki hiperfosforilasi protein TAU, Adapun fungsi tersebut berjalan melalui rute berikut: (1) menurunkan sekresi β -Amyloid endogen. (2) miR-137 menghambat ketidakseimbangan homeostasis kalsium yang disebabkan oleh CaV1.2 (*Calcium channel, voltage-dependent, L type, alpha 1C*). (3) miR-137 mengatur cadherin mengekspresikan gen kalsium musin untuk menghambat fosforilasi protein TAU dengan jalur PI3K / Akt / GSK-3, sehingga menghambat kematian neuronal.

- **Neuroinflamasi**

Pasien Alzheimer dan hewan model Alzheimer menunjukkan aktivasi berlebih dari mikroglia dan Astrocyte, menyebabkan peradangan saraf, yang menyebabkan kematian neuron. Penghambatan aktivitas mikroglia dapat meringankan plak A β . Semakin banyak penelitian telah menemukan bahwa peradangan saraf terlibat dalam pengembangan dan perkembangan Penyakit Alzheimer. Mikroglia adalah makrofag

histologis yang sangat terspesialisasi dalam SSP, mirip dengan sistem fagositik mononuklear. Megalofag berdiferensiasi menjadi dua jenis fenotip antagonis dalam respons imun: fenotipe M1 yang menyebabkan kerusakan jaringan dan fenotipe M2 yang mendorong perbaikan jaringan. Peran mikroglia peradangan pada Penyakit Alzheimer adalah untuk respon inflamasi dari sel neuron. Mikroglia dalam lingkaran plak A β adalah fenotip M1 dan diaktifkan sebagai fenotip toksisitas inflamasi atau saraf di bawah aksi miR-689, miR-124 dan miR-155. M1 mikroglia memiliki efek fagositik A β yang lemah, pada saat yang sama dapat menyebabkan degenerasi sistem saraf, dan memperburuk cedera saraf. Hal ini akan berpartisipasi dalam kerusakan jaringan otak pasien Penyakit Alzheimer.

Dalam Penyakit Alzheimer, aktivasi dan atrofi Astrocyte muncul secara bersamaan. Dalam model tikus Penyakit Alzheimer tahap awal, Astrocyte dalam bentuk atrofi, penurunan percabangan dendritik dan kontraksi volume, dan efek pembentukan sinaptik endothelium, dan lain - lain, menyebabkan fungsi kognitif pasien Penyakit Alzheimer memburuk. Penyakit Alzheimer tahap awal terjadi dimana Astrocyte diaktifkan dan melepaskan gliotransmitter untuk berinteraksi dengan neuron. Ketika Penyakit Alzheimer sudah berkelanjutan, *glial fibrillary acidic proteinic protein* (GFAP) -positive Astrocyte menyebabkan kehilangan memori dan deposisi beta di sekitar pembuluh darah.

- Sel Autofagi

Autofagi adalah jalur metabolisme sel utama untuk biodegradasi protein makrobiotik dan sitoplasmik organel. Studi terbaru menunjukkan bahwa autofagi mungkin berpartisipasi dalam patogenesis penyakit neurodegeneratif, seperti Penyakit Alzheimer dll. Biasanya autofagi memiliki efek neuroprotektif. Ketika fungsi autofagi diblokir, degradasi, dan penghapusan A β menyebabkan deposisi dan kerusakan neuron, yang mengakibatkan kejadian Penyakit Alzheimer.

- Stress Retikulum Endoplasma

Retikulum Endoplasma dipengaruhi oleh gen, lingkungan, usia, dll., Retikulum endoplasma adalah salah satu lipatan protein yang meningkat pada neuron Penyakit Alzheimer dan pada kondisi ketidakseimbangan homeostasis. Hal ini menyebabkan stres retikulum endoplasma. Retikulum Endoplasma memainkan peran penting dalam patogenesis Penyakit Alzheimer dan apoptosis sel-sel saraf. Stres retikulum endoplasma dari suatu neuron yang teraktivasi dapat menyebabkan serangkaian fungsi morfologis sel-sel saraf, ketika kalsium homeostasis berubah dan peroksida meningkat, dan juga dapat mengaktifkan respons protein yang tidak dilihat untuk menyebabkan ekspresi serangkaian molekul pensinyalan apoptosis. Hasil akhir dari reaksi ini memfasilitasi apoptosis sel-sel saraf, menyebabkan hilangnya neuron di otak, disfungsi kognitif, dan meningkatkan Penyakit Alzheimer. Selain itu, Stres retikulum endoplasma juga terlibat dalam pembentukan A β dan fosforilasi abnormal protein TAU dan mempromosikan patogenesis

Penyakit Alzheimer. Dalam Stres retikulum endoplasma, fosforilasi faktor inisiasi eukariotik 2' meningkatkan enzim *B Site APP Shearing Enzyme* (BACE) dan mendorong generasi A β . Aktivasi ekspresi *c-Jun N-terminal kinase* dimediasi oleh kinase pengatur sinyal apoptosis 1 yang dapat mengatur akumulasi intraseluler A β yang diinduksi oleh APP. Hal tersebut meningkatkan fosforilasi protein TAU dan memicu taut neurofibril. Ada banyak presenilin dalam mitokondria terkait membran Retikulum Endoplasma yang merupakan komponen dari sekretase. Oleh karena itu, perubahan fungsionalitas yang disebabkan oleh Stres retikulum endoplasma juga dapat menyebabkan produksi A β . Sekresi A β mungkin juga terkait dengan kerusakan mengaktifkan faktor transkripsi 6 / *Activation Transcription Factor 6* (ATF6) di Stres retikulum endoplasma. Stres retikulum endoplasma mengekspresikan DNA *J protein 3* (ERdj3) terkait Retikulum endoplasma yang lebih tinggi melalui aktivasi jalur ATF6 respon protein yang tidak dilihat. ERdj3 dapat disekresikan satu sisi ke sel luar dan menggabungkan protein ekstraseluler untuk membuatnya terdegradasi. Fosforilasi protein TAU yang abnormal juga mengenai Stres retikulum endoplasma. Hal ini disebabkan oleh aktivitas beberapa gen yang berperan dalam pathogenesis penyakit Alzheimer.

Sejauh ini ada teori toksisitas A β , protein tau, mutasi gen, kerusakan sinaptik, neuron intermedia dan kelainan jaringan, perubahan fungsi mitokondria, kemokin, dll. Nosogenesisnya mungkin melibatkan beberapa teori, sehingga dapat

dilihat bahwa patogenesis penyakit Alzheimer sangat rumit, melibatkan beberapa jalur pensinyalan molekul, termasuk A β , protein tau, dan anomali sinaptik, dll. Hubungan timbal balik antara mekanisme mendesak degenerasi beberapa neuron. Penelitian di masa depan perlu dilakukan untuk sepenuhnya mengungkapkan hubungan antara beberapa patogenesis pada saat yang sama untuk menghambat beberapa jalur sinyal dan sebagainya (Chen, 2018).

Proses – proses patofisiologi yang berkaitan dengan perubahan perilaku tidur fase REM pada penyakit Alzheimer salah satunya diakibatkan oleh ketidakseimbangan kadar Asetilkolin dan kerusakan sinaps di locus coeruleus (Jung-Min Pyun, 2019). Selain itu, pembentukan plak Beta-Amyloid di beberapa struktur di otak juga akan menyebabkan perubahan pada tidur pasien, dimana alpha-synuclein juga akan meningkat seiring produksi Beta-Amyloid yang berlebih. Hiperfosforilasi protein TAU juga dapat menyebabkan kerusakan di beberapa struktur dan regulasi neurohormone yang berkaitan dengan fungsi tidur. Penyebab secara keseluruhan dari patofisiologi yang berkaitan dengan perilaku tidur adalah sistem glimfatik, dimana sistem glimfatik yang rusak akan memperparah pembentukan plak Beta-Amyloid ataupun hiperfosforilasi protein TAU yang ada di sistem saraf pusat, hal ini menyebabkan kerusakan struktur maupun kondisi neurohormonal yang mempengaruhi tidur dari pasien Alzheimer (Brzecka, Leszek, Ashraf, & Ejma, 2018).

Perawatan saat ini untuk Alzheimer termasuk penghambat asetil kolinesterase dan antagonis reseptor *N-metil-D-aspartat* Memantine hanya

menawarkan manfaat simptomatik daripada modifikasi penyakit. Terlepas dari kebutuhan mendesak, terapi untuk memodifikasi penyakit sejauh ini terbukti sulit, dengan hasil yang kurang secara universal. Namun, hasil dari uji coba fase 1b pada tahun 2016, telah menawarkan harapan baru. Aducanumab, antibodi monoklonal manusia yang secara selektif menargetkan agregat Beta-Amyloid, telah terbukti menghilangkan penumpukan amiloid protein Alzheimer di otak dan memperlambat penurunan daya ingat dan kemampuan berpikir pada penderita Alzheimer (Robertson, 2017).

Terapi Alzheimer bisa juga dilakukan dengan cara menghindari faktor resiko dari penyakit itu sendiri, dan untuk orang lanjut usia yang berpeluang mengalami Alzheimer perlu meningkatkan perawatan nonfarmakologis untuk memperkuat pencegahan seperti intervensi gaya hidup berupa olahraga, perbaikan status mental, dan sosialisasi serta pembatasan kalori dan diet sehat. Penelitian mengenai alzheimer perlu dikembangkan lebih lanjut guna mengusulkan molekul baru untuk terapi dan pencegahan (Berumen & Padilla, 2016).

2.2.4 Faktor Resiko

Sejak pertama kali dijelaskan pada awal 1900-an, penyakit Alzheimer telah meningkat secara signifikan. Penelitian masih mendorong untuk memahami etiologi dan patogenesis penyakit ini dan faktor risiko apa yang dapat dikaitkan dengan Alzheimer. Dengan sebagian besar kasus Alzheimer termasuk dalam Alzheimer sporadis, peningkatan pertumbuhan eksponensial dari populasi lansia dan kurangnya perawatan, sangat penting untuk menemukan metode pencegahan

yang mudah diakses untuk Alzheimer. Beberapa faktor risiko dapat meningkatkan kecenderungan Alzheimer seperti penuaan, jenis kelamin, dan genetika. Selain itu, ada juga faktor risiko yang dapat dimodifikasi - dalam hal kondisi medis yang dapat diobati dan pilihan gaya hidup - yang berperan dalam pengembangan Alzheimer. Faktor-faktor risiko ini memiliki mekanisme biologis mereka sendiri yang dapat berkontribusi terhadap etiologi Alzheimer dalam konsekuensi patologisnya. Berikut adalah bagaimana masing-masing faktor ini saling mempengaruhi dalam pengembangan dan perkembangan Alzheimer dan jika dianalisis dan diobati secara strategis, dapat membantu dalam perlindungan terhadap penyakit neurodegeneratif ini.

- Komorbiditas

- Penyakit Vaskular : Jaringan serebrovaskular dan mekanisme kontrol neurovaskular memiliki peran penting dalam menjaga aktivitas dan integritas otak dengan memastikan aliran darah yang konstan. Dalam proses ini, unit neurovaskular memiliki fungsi penting. Perubahan dalam sistem vaskular ini berkontribusi pada penurunan perfusi otak global yang menyebabkan disfungsi otak dan gangguan kognitif, sehingga memperkenalkan konsep hipotesis vaskular Alzheimer. Dalam hipotesis ini, patologi vaskular mempromosikan keunggulan neuropatologis Alzheimer. Memang, faktor risiko vaskular terlibat secara kritis dalam perkembangan demensia yang menyebabkan konversi dari gangguan kognitif ringan / *Mild Cognitive Impairment* (MCI) ke

Alzheimer. Kurang dari 10% individu hanya mengembangkan demensia vaskular. Ada semakin banyak bukti yang mendukung gagasan faktor vaskular sebagai kontributor mekanisme patologi Alzheimer. Secara epidemiologis, berbagai faktor risiko penyakit pembuluh darah telah ditunjukkan sebagai faktor risiko signifikan untuk Alzheimer. Telah dikemukakan bahwa hubungan antara penyakit serebrovaskular / *Cerebro Vascular Disease* (CVD) dan Alzheimer bahkan jauh lebih penting daripada pengaruh penuaan. Beberapa faktor risiko umum yang dibagi antara CVD dan Alzheimer adalah hipertensi, diabetes, fibrilasi atrium, aterosklerosis, hiperkolesterolemia, dan genotipe *apolipoprotein E* (ApoE).

- Diabetes Melitus tipe 2 : Diabetes diperkirakan mempengaruhi lebih dari 30,3 juta orang dengan lebih dari 7,2 juta yang tidak terdiagnosis, dan 90% -95% dari kasus ini digambarkan sebagai diabetes tipe 2. DM Tipe 2 adalah gangguan metabolisme kompleks yang ditandai dengan hiperinsulinemia, resistensi insulin, gangguan metabolisme glukosa, dan, akhirnya, kerusakan sel β pankreas. Pada DM Tipe 2, sel-sel β pankreas mengeluarkan insulin berlebihan sebagai respons terhadap resistensi insulin yang menyebabkan hiperinsulinemia, sementara membiarkan kadar glukosa darah dipertahankan. Karena hal ini berlanjut dari waktu ke waktu, ia mulai membebani sel-sel β , menyebabkan

kekurangan insulin dan akhirnya menyebabkan DM Tipe 2. DM Tipe 2 dan Alzheimer memiliki hubungan epidemiologi yang. DM Tipe 2 diusulkan untuk meningkatkan risiko Alzheimer dan demensia dari 1,3 hingga 5,5 kali dan studi Rotterdam pada 1990-an menggambarkan DM Tipe 2 memiliki risiko dua kali lipat untuk Alzheimer dan demensia. Pasien DM Tipe 2 beresiko 60% lebih besar untuk pengembangan demensia dibandingkan dengan individu tanpa diabetes. Bukti tambahan dari analisis sistematis menyimpulkan bahwa DM Tipe 2 secara meyakinkan merupakan faktor risiko utama untuk Alzheimer dan demensia vaskular. Ada pengaruh simultan dalam masing-masing penyakit yang juga berdampingan dengan DM Tipe 2 dan Alzheimer, seperti bertambahnya usia, diet, indeks massa tubuh (IMT) / *Body Mass Index* (BMI), obesitas, dan gaya hidup yang menetap. Faktanya, adipositas, kelebihan berat badan, atau obesitas adalah penyebab utama resistensi insulin. Ada hubungan epidemiologis yang kuat untuk DM Tipe 2 dan Alzheimer dan ini mungkin karena mekanisme patologis yang sama.

- Trauma kepala : Penelitian terbaru menyatakan bahwa cedera otak traumatis / *Traumatic Brain Injury* (TBI) adalah faktor kuat yang mengarah pada peningkatan Alzheimer atau demensia. Tingkat keparahan *Traumatic Brain Injury* diukur oleh *Glasgow Coma Scale* (GCS). *Traumatic Brain Injury* parah merupakan

cedera kepala yang mengakibatkan ketidaksadaran permanen atau amnesia, atau kematian setelah cedera kepala yang berkepanjangan dengan GCS 3-8. *Traumatic Brain Injury* sedang melibatkan periode ketidaksadaran atau amnesia dari 30 menit \geq 24 jam dengan GCS 9-12. *moderate Traumatic Brain Injury* diakui sebagai cedera kepala yang menyebabkan keadaan singkat kesadaran yang berubah yang mengakibatkan ≤ 30 menit tidak sadarkan diri, meskipun sebagian besar *moderate Traumatic Brain Injury* tidak mengakibatkan hilangnya kesadaran. *Traumatic Brain Injury* mewakili sebagian besar kasus yang dilaporkan dan telah dikaitkan dengan patologi Alzheimer. Semakin keras *Traumatic Brain Injury*, semakin besar risiko mengembangkan Alzheimer. Veteran Perang Dunia II yang memiliki *Traumatic Brain Injury* memiliki peningkatan risiko Alzheimer. Setelah kejadian *Traumatic Brain Injury*, diagnosis demensia ditemukan paling kuat dalam tahun pertama (4-6 kali) tetapi mempertahankan signifikansi hingga 30 tahun. Dalam sebuah studi kohort besar, risiko keseluruhan demensia pada individu dengan riwayat *Traumatic Brain Injury* adalah 24% lebih tinggi dibandingkan mereka yang tidak memiliki riwayat *Traumatic Brain Injury*. *Severe Traumatic Brain Injury* meningkatkan risiko Alzheimer sebesar 35% dan *moderate Traumatic Brain Injury* tunggal atau gegar otak meningkatkan

risiko sebesar 17%. Risiko demensia meningkat dengan jumlah kejadian *Traumatic Brain Injury* — 33% lebih tinggi untuk dua atau tiga *Traumatic Brain Injury*, 61% lebih tinggi untuk empat *Traumatic Brain Injury*, dan 183% lebih tinggi untuk lima atau lebih *Traumatic Brain Injury*, menunjukkan hubungan antara keparahan *Traumatic Brain Injury* dan jumlah kejadian. *Traumatic Brain Injury* dimulai dengan pukulan atau tumbukan awal yang ireversibel yang menyebabkan kerusakan langsung pada sel-sel neuronal dan astroglial serta pembuluh darah. Kerusakan primer dapat berupa cedera fokal atau cedera aksonal difus. Dampaknya dapat memicu nekrosis cepat karena kerusakan mekanis, edema, peningkatan tekanan intrakranial, dan iskemia. Ini secara sekunder akan menyebabkan eksitotoksisitas neuron, disfungsi mitokondria, stres oksidatif, peradangan, disfungsi sinaptik, degenerasi aksonal, kematian neuronal, dan, pada akhirnya, memicu gangguan kognitif dan perilaku. Oleh karena itu, *Traumatic Brain Injury* mempengaruhi banyak mekanisme molekuler yang diamati pada Alzheimer. Dalam *Traumatic Brain Injury*, jalur kematian sel multipel diaktifkan yang menyebabkan pengurangan sinapsis dan akhirnya kehilangan neuron sebagai hilangnya total volume otak dalam hippocampus, korteks dan struktur lobus temporal medial lainnya, dan peningkatan volume ventrikel telah dijelaskan. Proses neurodegeneratif yang

diprakarsai oleh *Traumatic Brain Injury* ini dapat memicu perkembangan masalah memori yang kemudian dapat dikonversi menjadi Alzheimer.

- Riwayat Epilepsi : Epilepsi dapat didefinisikan sebagai gangguan neurologis di mana ada kecenderungan terus menerus dan spontan untuk memiliki aktivitas kejang sebagai kejang atau non-kejang karena penembakan saraf yang abnormal dan jaringan. Gen, mekanisme perkembangan, penghinaan cedera, dan plastisitas neuron dianggap memainkan peran utama dalam epilepsi. Ketidakseimbangan jaringan neuron fungsional yang berbelit-belit dalam epilepsi akhirnya dapat mengakibatkan perubahan neuropatologis, atrofi otak, dan penurunan kognitif. Tidak diketahui apakah kejang epilepsi merupakan penyebab atau efek Alzheimer, tetapi yang pasti, keduanya memberikan akibat pada mekanisme molekuler dan seluler otak. MCI dan pasien Alzheimer tahap awal dengan aktivitas epilepsi menunjukkan onset awal Alzheimer dan tingkat penurunan kognitif yang dipercepat. Di sisi lain, beberapa penelitian menunjukkan bahwa pasien Alzheimer memiliki risiko peningkatan kejang atau epilepsi. Memang, merebaknya kejang sekitar 7-8 kali lipat lebih tinggi pada individu dengan Alzheimer daripada individu tanpa demensia. Studi tambahan menyatakan bahwa semakin muda usia onset demensia berkorelasi dengan peningkatan risiko kejang,

serta tingkat keparahan atau tahap Alzheimer, memiliki hubungan paralel dengan kejang. Kejang umumnya digambarkan dalam kasus Alzheimer keluarga dan sangat terkait dengan kasus sindrom Down. Dengan demikian, kejang epilepsi dapat menjadi peristiwa awal dalam perkembangan Alzheimer atau bagian dari keparahan Alzheimer. Namun, studi lebih lanjut diperlukan sebagai meta-analisis database sistemik antara demensia dan epilepsi menyimpulkan kesenjangan pengetahuan yang signifikan dalam epidemiologi antara dua gangguan dengan data yang tidak cukup untuk mengumpulkan tingkat kejadian keseluruhan.

- Depresi : Depresi, atau gangguan depresi mayor, adalah penyakit medis serius dengan berbagai masalah kesehatan mental yang mempengaruhi sekitar 300 juta orang di seluruh dunia (WHO, 2017). Penyakit ini ditandai dengan perasaan sedih dan kehilangan minat pada hal-hal biasa. Tiga serangkai gejala umum yang terlihat termasuk anhedonia, energi rendah atau kelelahan, dan suasana hati yang rendah atau tertekan. Depresi adalah gejala umum yang terlihat pada orang yang menderita Alzheimer. Ada perdebatan apakah depresi merupakan faktor risiko untuk mengembangkan Alzheimer, dan bukan hanya gejala dari Alzheimer. Baru-baru ini, beberapa studi klinis mendukung gagasan gejala depresi sebagai faktor risiko penting untuk penurunan kognitif dan Alzheimer. Telah ditunjukkan bahwa usia

onset untuk Alzheimer dipercepat pada pasien MCI dengan riwayat depresi. Bahkan, ada hubungan yang kuat antara depresi dan onset Alzheimer. Selain itu, area yang kurang dipelajari antara depresi dan Alzheimer adalah apakah usia timbulnya depresi dapat menyebabkan patologi berbeda dari Alzheimer. *Early-life depression* (ELD) ditandai sebagai onset sebelum usia 60 sebagai kebalikan dari *late-life depression* (LLD), sehingga ada minat untuk menentukan bagaimana usia onset depresi akan mempengaruhi perkembangan Alzheimer. Masih harus dijelaskan jika timbulnya depresi, apakah ELD atau LLD, dapat mempengaruhi perkembangan Alzheimer atau bahkan menimbulkan patologi yang berbeda pada Alzheimer. Selain itu, sebuah studi baru-baru ini melaporkan peningkatan deposisi A β pada pasien dengan riwayat depresi berat seumur hidup. Selain itu, individu dengan *Mild Cognitive Impairment* (MCI) plus gejala depresi yang berdampingan memiliki peningkatan beban A β dan risiko konversi yang lebih cepat ke Alzheimer dibandingkan dengan pasien *Mild Cognitive Impairment* (MCI) yang tidak depresi.

- Gaya hidup
 - Aktivitas Fisik : Dalam keadaan normal, seorang lansia tanpa diagnosis demensia akan menunjukkan penyusutan hippocampal. Penyusutan hippocampal ini dapat diatasi dengan latihan

intensitas sedang. Intervensi latihan aerobik 1 tahun efektif untuk meningkatkan volume hippocampal sebesar 2% dan mengimbangi penurunan normal yang terkait dengan penuaan dan individu dengan rutinitas olahraga seumur hidup mengungkapkan volume otak yang lebih besar dan meningkatkan fungsi eksekutif daripada orang dewasa yang tidak aktif. Namun, peningkatan volume selektif karena hanya mempengaruhi hippocampus anterior termasuk gyrus dentatus, di mana terjadi proliferasi sel. Studi klinis menunjukkan bahwa aktivitas fisik mungkin neuroprotektif dengan mempertahankan kognisi dan mempertahankan neuroplastisitas otak. Selain pencegahan, olahraga telah terbukti memiliki hasil yang baik pada peningkatan gejala kognitif. Pasien Alzheimer yang melakukan program olahraga moderat selama satu tahun menunjukkan penurunan kemampuan yang lebih lambat untuk mencapai aktivitas hidup sehari-hari dan perbaikan gangguan fisik. Beberapa penelitian lain juga menemukan bahwa latihan aerobik mampu meningkatkan kinerja memori dan fungsi kognitif pada pasien penuaan, *Mild Cognitive Impairment* (MCI), dan Alzheimer. Meskipun semua studi ini menunjukkan bahwa olahraga mungkin efektif dalam mengurangi gejala klinis yang diamati pada pasien Alzheimer, tidak ada penelitian yang melaporkan pengaruhnya terhadap deposisi amiloid dan bagaimana aktivitas fisik dapat mencegah

berkembangnya Alzheimer pada populasi berisiko. Dalam arah ini, beberapa penelitian bermaksud untuk menyelidiki efek menguntungkan dari latihan pada fungsi kognitif dan deposisi amiloid dalam model Alzheimer. Tikus yang diinduksi streptozotocin di mana ditempatkan pada latihan treadmill setiap hari selama 30 menit selama sebulan. Setelah itu, tikus menunjukkan penurunan amiloidogenesis dan tauopati serta penekanan neuroinflamasi dan stres oksidatif yang mengarah pada aktivasi mikroglia anti-inflamasi selektif dan penghambatan mikroglia proinflamasi, pelindung saraf hipokampus, dan pelestarian kognitif secara keseluruhan. Dalam model hewan transgenik pada Alzheimer, olahraga mengarah pada perbaikan gangguan perilaku, pengurangan deposisi A β , peningkatan volume hipocampus dan penurunan apoptosis, terutama pada hewan di bawah rutinitas olahraga sukarela. Peningkatan fungsi kognitif juga diamati pada model tikus ApoE ϵ 4. Demikian juga, hewan transgenik TAU yang dikenakan latihan treadmill paksa atau sukarela selama beberapa bulan menunjukkan penurunan kadar total protein TAU, dan tidak larut, meskipun tidak memiliki efek perlindungan saraf. Demikian juga, olahraga mengurangi aktivitas BACE (*secretase beta-site APP cleaving enzyme-1*) dan tingkat APP dibandingkan dengan tikus yang tidak banyak bergerak. Mengenai perlindungan saraf, baik treadmill dan latihan

renang mampu menurunkan ekspresi caspase-3 dan membalikkan rasio Bax ke Bcl-2 yang diamati pada Alzheimer. Latihan Treadmill juga meningkatkan *sirtuin-1* (SIRT-1), modulator kelangsungan hidup neuronal, pada tikus Alzheimer transgenik dan meningkatkan memori spasial pada tikus Alzheimer melalui upregulasi *c-Fos*, indikator aktivitas saraf yang diekspresikan setelah depolarisasi.

- Gangguan tidur : Siklus tidur-bangun mengacu pada pola tidur 24 jam setiap hari, biasanya terdiri dari 16 jam terjaga dan 8 jam tidur. Siklus ini, dikendalikan oleh ritme sirkadian tubuh dan homeostasis tidur, penting bagi banyak fungsi otak dan berperan dalam menghilangkan racun dari otak yang menumpuk sepanjang hari. Siklus tidur terdiri dari tahap N1, N2, N3 & N4 non-rapid eye movement (NREM) dan diikuti oleh tidur REM. Selama tidur REM, otak sangat aktif karena sedang dipasang kembali dan dianggap sebagai bagian terpenting dari siklus tidur-bangun. Dengan bertambahnya usia, pola tidur diubah oleh pengurangan waktu tidur dan tidur REM. Gangguan siklus tidur-bangun, termasuk peningkatan tidur siang hari, berkurangnya tidur malam hari, dan fragmentasi tidur, adalah fitur umum yang terlihat pada fase awal pasien Alzheimer. Telah dipastikan bahwa pada pasien-pasien Alzheimer, terdapat peningkatan gelombang EEG dari peningkatan dalam tidur N1 dan N2 NREM dan latensi REM, dan

penurunan dalam tidur REM, yang mengarah pada penurunan keseluruhan dalam durasi tidur. Studi terbaru menunjukkan bahwa durasi tidur yang lama dapat menjadi indikasi populasi berisiko dan, pada kenyataannya, karakteristik NREM dapat memberikan bukti dari kondisi kognitif yang sudah memburuk. Karena hubungan antara penuaan, kognisi dan gangguan tidur, telah diusulkan bahwa gangguan tidur dapat menyebabkan peningkatan risiko untuk pengembangan Alzheimer. Bahkan, gangguan dalam pola tidur telah dikaitkan dengan peningkatan risiko untuk mengembangkan defisiensi kognitif, termasuk *Mild Cognitive Impairment* (MCI) dan demensia. Di sisi lain, pengendapan A β tampaknya menurunkan efisiensi tidur, yang terjadi terutama selama tahap praklinis.

- Diet : Diet Mediterania / *Mediterranean Diet* (MeDi) terbukti mengurangi risiko pengembangan *Mild Cognitive Impairment* (MCI) atau Alzheimer. MeDi sangat populer pada efek pencegahannya pada Alzheimer. MeDi terdiri dari asupan rendah asam lemak jenuh, seperti daging dan unggas; konsumsi produk susu yang rendah hingga sedang, seperti keju dan yogurt; alkohol dalam jumlah sedang, seperti anggur; dan asupan sayuran, kacang-kacangan, buah-buahan, sereal, ikan dan asam lemak tak jenuh yang tinggi. Studi yang dilakukan di Spanyol, Prancis, Amerika Utara, dan di Australia, menunjukkan bahwa semakin

tinggi kepatuhan terhadap MeDi menurunkan risiko terkena penyakit yang terkait sebagai faktor risiko untuk Alzheimer dan melindungi terhadap penurunan kognitif pada populasi lansia, khususnya ingatan episodik dan global yang menunjukkan bahwa MeDi dapat mengurangi risiko Alzheimer. Sebuah studi pencitraan otak mengevaluasi efek dari MeDi dengan kepatuhan yang relative rendah terhadap peningkatan pada biomarker Alzheimer pada peserta usia 30-60 tahun. Studi ini menyimpulkan bahwa kepatuhan MeDi yang lebih tinggi memberikan rata-rata 1,5-3,5 tahun perlindungan terhadap Alzheimer, serta kepatuhan yang lebih rendah menunjukkan biomarker Alzheimer yang meningkat. MeDi telah terbukti mengurangi stres oksidatif dengan mengurangi spesies oksidatif reaktif intraseluler, apoptosis, dan sel yang mengandung pemendekan telomer. Pasien lanjut usia yang sangat mematuhi MeDi menunjukkan panjang telomer yang lebih panjang dan aktivitas telomerase yang tinggi, dan asupan sayuran yang tinggi juga secara langsung berhubungan dengan panjang telomer yang lebih panjang. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa polifenol yang ditemukan dalam minyak zaitun yang khas dalam rejimen MeDi adalah komponen aktif utama untuk mencegah Alzheimer. Hydroxytyrosol, yang merupakan produk minyak zaitun lainnya, memiliki sifat antioksidan dan anti-inflamasi. Pada tikus

pemberian hidrositiosol mengurangi stres oksidatif mitokondria, peradangan neuron dan apoptosis.

- Merokok : Di seluruh dunia, sekitar 1 miliar orang menggunakan produk tembakau dalam bentuk rokok, dan setiap tahun, setidaknya ada 6 juta kematian global yang disebabkan oleh penyakit yang berhubungan dengan merokok. Saat ini, kejadian yang berhubungan dengan merokok telah berkembang menjadi *Cerebrovascular Disease* (CVD), stroke, dan kelainan neurokognitif. Merokok menyebabkan penurunan kognitif yang ditunjukkan oleh penurunan lebih cepat dalam memori verbal dan pencarian visual yang melambat. Selain itu, penurunan kognitif pada perokok berbanding lurus dengan jumlah bungkus yang mereka merokok per hari. Memang, diketahui bahwa merokok memiliki efek negatif pada penyakit kardiovaskular yang sebagaimana disebutkan, merupakan faktor risiko Alzheimer, yang menekankan bahwa merokok akan menyebabkan demensia.
- Alkohol : Konsumsi alkohol dianggap sebagai faktor risiko utama bagi banyak masalah kesehatan. Minum berat didefinisikan sebagai: mengonsumsi lebih dari empat minuman sehari (atau 14 minuman seminggu) untuk pria dan mengonsumsi lebih dari tiga minuman sehari (atau tujuh minuman seminggu) untuk wanita. Alkohol dapat memengaruhi fungsi kognitif dan motorik secara negatif, tidak mengherankan bahwa minum minuman keras telah

dikaitkan dengan peningkatan risiko Alzheimer, sedangkan asupan alkohol ringan hingga sedang telah dikaitkan dengan risiko yang lebih rendah. Sejauh mana alkohol mempengaruhi patologi Alzheimer masih diperdebatkan saat ini karena beberapa percaya bahwa alkohol adalah protektif terhadap perkembangan Alzheimer, sementara yang lain percaya sebaliknya. Konsumsi alkohol yang berat menyebabkan penurunan kinerja kognitif yang mirip dengan yang diamati pada Alzheimer. Hilangnya neuron kolinergik yang diamati pada pasien Alzheimer juga telah dilaporkan pada individu yang terpapar konsumsi etanol serta atrofi hippocampal, yang menghubungkan konsumsi alkohol berat dengan gangguan kognitif yang pada akhirnya dapat memicu perkembangan Alzheimer.

Meskipun lebih dari satu abad sejak ditemukannya Alzheimer, tidak ada obat yang dapat menghentikan, memperlambat, atau membalikkan perkembangan penyakit neurodegeneratif ini. Terlepas dari upaya luar biasa yang telah dilakukan bidang ilmiah untuk menemukan perawatan yang efektif untuk Alzheimer, masih belum ada yang secara signifikan bisa menghambat progresifitas penyakit ini. Sebagian besar uji klinis baru-baru ini yang berupaya mengobati fokus Alzheimer pada menghambat penyebab utama Alzheimer yang diketahui. Sasaran utamanya adalah produksi dan agregasi amiloid, sebagian besar A β oleh terapi imun dan penghambatan enzim farmakologis (penghambat *BACE*); penggunaan NSAID

untuk mengurangi peradangan; dan bahkan terapi sel induk untuk melawan degenerasi saraf. Namun, semua upaya ini gagal mungkin karena intervensi terapeutik dilakukan dalam patologi yang sudah sangat parah atau karena pengobatan diarahkan ke target yang salah. Bisa juga bahwa pendekatan yang diusulkan hanya menargetkan salah satu dari penyakit multifaktorial ini. Oleh karena itu, strategi alternatif untuk memerangi Alzheimer dapat menjadi pencegahan faktor risiko yang dapat dimodifikasi yang diketahui dan mekanisme terkait untuk penyakit ini. Ini termasuk manajemen yang tepat dari komorbiditas yang terkait seperti penyakit pembuluh darah (hipertensi, penyakit cerebrovaskuler, stroke, iskemia), diabetes, epilepsi, cedera otak, dan depresi serta modifikasi gaya hidup dan menghindari kebiasaan buruk. Telah ditinjau beberapa termasuk: aktivitas fisik, tidur, diet, dan penggunaan tembakau dan alkohol, dan bagaimana dengan mekanisme yang berbeda, faktor-faktor ini dapat mengurangi deposisi amiloid dan memperbaiki gangguan kognitif (Iii et al., 2019).

2.2.5 Klinis

Demensia adalah sindrom klinis yang ditandai dengan penurunan progresif dalam dua atau lebih domain kognitif, termasuk memori, bahasa, fungsi eksekutif dan visuospatial, kepribadian, dan perilaku, yang menyebabkan hilangnya kemampuan untuk melakukan aktivitas instrumental dan atau aktivitas dasar kehidupan sehari-hari. Baru-baru ini pada tahun 2010, diagnosis dan manajemen Alzheimer bergantung pada pelaporan gejala klinis yang sesuai dengan pola

disfungsi memori dan hilangnya independensi fungsional dalam berbagai domain kognitif (Weller & Budson, 2018).

Gejala neuropsikiatrik / *Neuropsychiatric Syndrome*/(NPS) adalah ciri khas penyakit Alzheimer, menyebabkan tekanan besar bagi kedua orang dengan demensia dan pengasuh mereka, dan berkontribusi pada pelemagaan awal. Gejala Neuropsikiatrik ada di antara tanda-tanda dan gejala-gejala awal dari gangguan neurokognitif dan penurunan kognitif yang baru terjadi, namun masih kurang diakui dan seringkali sulit untuk diobati. Baik delusi dan halusinasi dilaporkan dalam Alzheimer. Dalam sebuah penelitian terhadap 124 pasien dengan gangguan neuropsikis, 67% memiliki gejala psikotik. Hal itu terjadi dua hingga enam kali per minggu, bertahan selama 12 minggu di antara 32% dan berulang dalam 50% dalam 12 bulan. Kejadian ini dikaitkan dengan penurunan kognitif dan fungsional yang dipercepat dan peningkatan mortalitas.

Agitasi sering terjadi pada Alzheimer. Prevalensi sangat bervariasi antara studi karena penggunaan definisi yang berbeda. Pernyataan konsensus *International Psychogeriatric Association* mendefinisikan agitasi sebagai aktivitas motorik yang berlebihan, atau agresi verbal atau fisik yang berhubungan dengan tekanan emosional. Aktivitas fisik yang berlebihan bisa dikaitkan dengan agitasi apabila : (1) cukup parah untuk menghasilkan kecacatan; (2) melampaui apa yang diharapkan dari gangguan kognitif dengan sendirinya; dan (3) tidak semata-mata disebabkan oleh gangguan lain, kondisi lingkungan, atau efek fisiologis suatu zat.

Apati ditandai dengan kurangnya motivasi, inisiatif menurun, akinesia, dan ketidakpedulian emosional yang merupakan gangguan NPS (*Neuropsychiatric Syndrome*) paling umum yang terkait dengan Alzheimer dan penyebab utama oleh tekanan pengasuh. Ini umum di negara-negara predementia, peningkatan frekuensi seiring perkembangan penyakit, dan memprediksi perubahan dari kognisi normal menjadi *Mild Cognitive Impairment* (MCI) dan MCI menjadi demensia. Satuan tugas internasional menerbitkan kriteria diagnostik untuk sikap apati pada tahun 2009, yang mensyaratkan bahwa dua dari tiga dimensi motivasi yang berkurang harus nampak setidaknya selama 4 minggu dengan gangguan fungsi terkait yang dapat diidentifikasi.

Depresi ditemukan pada 16% dalam studi Alzheimer berbasis populasi, dan 44,3% dalam studi berbasis rumah sakit. Depresi juga umum terjadi pada *Mild Cognitive Impairment* (MCI). Sebuah meta-analisis dari 57 studi menemukan prevalensi sebesar 32%, tetapi gejala depresi lebih lazim dalam sampel klinis (40%) dibandingkan berbasis masyarakat (25%) yang mencerminkan relevansi klinis mereka pada gangguan kognitif. Depresi juga merupakan prediktor perkembangan dari kognisi normal menjadi MCI dan dari MCI ke demensia (Lanct et al., 2017).

2.2.6 Tidur pada Alzheimer

Penurunan efektifitas tidur yang ditemukan pada pasien Alzheimer menandakan pasien sering terbangun dan sulit tidur kembali, hal ini menunjukkan gangguan tidur seiring dengan penurunan fungsi kognisi akibat

rusaknya sinaps sebagaimana patologi dari penyakit neurodegeneratif. kejadian seperti pasien yang menendang, memukul, menyentak, menggerakk-gerakan tangannya ke wajah, peningkatan gelombang EMG, kesulitan bernafas, dan menggerakkan kaki saat tidur menandakan adanya perubahan perilaku pada tidur fase REM (Holth, Patel, & Holtzman, 2017). Gangguan perilaku tidur fase REM / *REM Behavior Disorder* adalah parasomnia tidur REM yang ditandai dengan hilangnya atonia otot khas yang ada selama tidur REM sehat. *REM Behavior Disorder* dapat terjadi tanpa adanya kondisi neurologis lain atau dalam hubungan dengan gangguan neurodegeneratif. Sekarang diketahui bahwa *REM Behavior Disorder* adalah prediktor kuat dari neurodegenerasi, khususnya synucleinopathies, seperti penyakit Parkinson, *Lewy body dementia* (LBD), atau *multiple system atrophy*. Selain itu, beberapa studi juga melaporkan bahwa sebagian kecil pasien Demensia dan Alzheimer juga didahului oleh *REM Behavior Disorder*. RSWA (*REM Sleep Without Atonia*) yang merupakan salah satu ciri khas gangguan perilaku tidur fase REM ditemukan pada pada pasien Alzheimer (Zhang et al., 2020). Alzheimer yang didahului dengan *REM Behavior Disorder* disebabkan oleh protein α -synuclein dan β -Amyloid yang bersifat sinergis dalam mekanisme terjadinya penyakit Alzheimer (Blurton-Jones, 2012), salah satu Aktivitas yang terjadi pada tidur fase REM adalah peningkatan dari α -synuclein intrasel. Dimana seiring dengan meningkatnya α -synuclein di intrasel akan meningkatkan sekresi β -Amyloid dan menginduksi abnormalitas agregasi protein TAU sehingga bisa berpeluang terjadi sedimentasi sebagaimana pathogenesis penyakit Alzheimer (Hazel L.

Roberts, 2017). Proses pathogenesis tersebut yang akan mempengaruhi struktur hingga regulasi neurohormone pada system saraf pusat sehingga terjadi perubahan maupun gangguan pada tidur fase REM. Gangguan dan perubahan perilaku tidur fase REM ini ditentukan lewat pemeriksaan polisomnografi, dimana polisomnografi sendiri merupakan pemeriksaan yang terdiri dari pemeriksaan EEG, EKG, EMG, EOG yang direkam dan diperiksa secara kontinyu. Selain menggunakan polisomnografi, pengisian kuisioner dan info dari keluhan pasien berupa perubahan durasi tidur, partner tidur yang mengeluhkan tingkah aneh pasien saat tidur, hingga perubahan jam biologis pasien yang juga digunakan untuk menentukan adanya perubahan atau gangguan pada tidur fase REM yang dialami oleh pasien Alzheimer (Wang et al., 2015).

Hubungan dua arah antara gangguan tidur dan demensia telah ditunjukkan pada manusia dan hewan. Misalnya, masalah tidur dan gangguan tidur dikaitkan dengan peningkatan risiko penurunan kognitif, dan risiko lebih tinggi untuk mengembangkan demensia. Orang yang secara kognitif normal dengan biomarker Alzheimer mengalami sedikit perbedaan efisiensi tidur. Hubungan yang serupa terlihat antara adanya *sleep apnea* dan demensia: mereka yang menderita *sleep apnea* lebih mungkin untuk mengembangkan *Mild Cognitive Impairment* (MCI) dan demensia, dan mereka dengan demensia yang lebih parah memiliki *apnea* tidur yang lebih parah. Selain itu, *sleep apnea* telah dikaitkan dengan usia yang lebih muda dan IMT untuk *Mild Cognitive Impairment* (MCI) atau Alzheimer. Gangguan ritme sirkadian juga dikaitkan

dengan risiko *Mild Cognitive Impairment* (MCI) dan demensia yang lebih besar, serta peradangan saraf dan kerusakan sinaptik (Lanct et al., 2017). Beberapa upaya yang bisa dilakukan untuk mengatasi perubahan perilaku tidur atau gangguan tidur adalah dengan intervensi pada pola aktivitas fisik, perbaikan dari segi nutrisi, atau bahkan penggunaan obat tidur yang sesuai dengan keluhan dan saran dokter (Iii et al., 2019).

2.2.7 Diagnosis & kriteria Alzheimer

Presentasi klinis atipikal telah dilaporkan pada pasien yang akhirnya ditentukan memiliki Alzheimer dari hasil otopsi dan telah diakui selama hampir 50 tahun. Masih terdapat spekulasi untuk sementara waktu tentang adanya perbedaan variasi penyakit atau apakah terdapat perbedaan klinis yang dihasilkan dari pemeriksaan pada titik yang berbeda dalam perjalanan penyakit. Hal ini seringkali ini dianggap kesalahan diagnosis klinis, dan banyak memiliki komorbiditas yang mempersulit diagnosis klinis. Tiga sub tipe utama dari Alzheimer dapat diklasifikasikan berdasarkan kepadatan relatif dari kerusakan neurofibril hipokampus yang sehubungan dengan kerusakan neokortikal. Dua sub tipe Alzheimer atipikal didefinisikan dengan cara : "*Hippocampal sparring Alzheimer*" dan "*Alzheimer limbik predominan*". *Hippocampal sparring Alzheimer* sering memiliki onset usia lebih awal dari Alzheimer khas dan tingkat penurunan kognitif yang lebih cepat. Sebaliknya, *Alzheimer limbik predominan* sering memiliki usia onset yang lebih lambat dan penurunan kognitif progresif yang lebih lambat. Menariknya, 30% dari kasus hippocampal mungkin memiliki presentasi

klinis atipikal. Kasus-kasus ini dapat memiliki peningkatan atrofi kortikal yang mungkin fokal atau asimetris, yang sering menyebabkan gejala klinis selain cacat dalam memori episodik. Defisit dalam pengetahuan bahasa dan semantik, fungsi eksekutif dan defisit visuospatial diamati dalam Alzheimer, tetapi biasanya tidak dapat dipresentasikan secara klinis. Pasien dengan afasia progresif primer yang muncul sebagai varian agrammatik, semantik atau logopenik paling sering mengalami degenerasi lobus frontotemporal, tetapi Alzheimer sparing hippocampal juga dapat hadir dengan cara ini. Presentasi klinis atipikal lain yang kadang-kadang dikaitkan dengan *Alzheimer hippocampal sparing* adalah *posterior cortical atrophy* (PCA). Di masa depan, penggunaan biomarker antemortem untuk TAU dan amiloid, termasuk amiloid atau pencitraan TAU, dapat meningkatkan pengenalan presentasi atipikal dari Alzheimer.

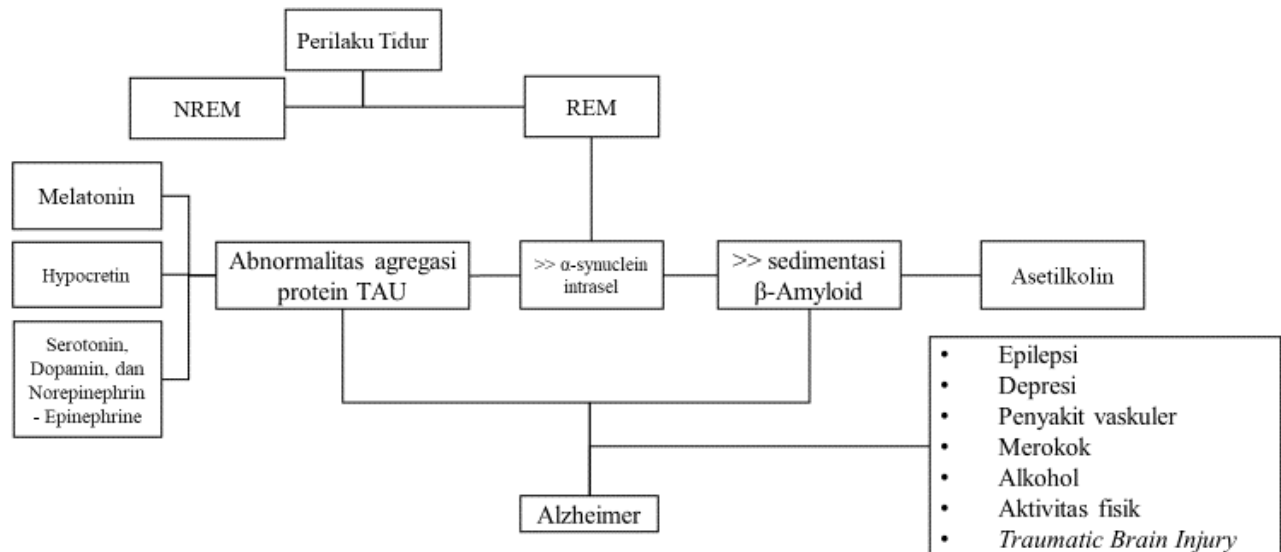
Mini-Mental State Examination (MMSE) adalah alat skrining singkat yang paling umum dan paling sering digunakan untuk menilai gangguan kognitif dalam pengaturan klinis, penelitian dan masyarakat. MMSE memiliki akurasi sensitivitas 23%-76% dan spesifisitas 40%-94% untuk menilai pengembangan *Mild Cognitive Impairment* (MCI) menjadi Demensia secara umum. Sedangkan untuk pengembangan *Mild Cognitive Impairment* (MCI) ke Penyakit Alzheimer, MMSE memiliki nilai sensitivitas sebesar 27%-89% dan spesifisitas sebesar 32%-90%. Skor MMSE maksimum adalah 30 poin, Skor 20 - 24 menunjukkan demensia ringan, 13 - 20 menunjukkan demensia sedang, dan kurang dari 12 menunjukkan

demensia berat. Rata-rata, skor MMSE seseorang dengan Alzheimer akan menurun sekitar dua hingga empat poin setiap tahun (Smailagic et al., 2015).

2.2.8 Pemeriksaan

Riwayat medis, psikiatrik, dan penggunaan narkoba yang terperinci harus dilakukan untuk menilai etiologi lain seperti efek samping obat, depresi, ketergantungan alkohol atau zat, dan delirium. Pemeriksaan fisik, termasuk pemeriksaan neurologis lengkap, juga harus dilakukan, mencari penyakit akut dan kronis dan fokalitas. Pemeriksaan status mental pada pasien demensia dan Alzheimer meliputi beberapa indikator, yaitu: atensi, memori, kemampuan Bahasa, fungsi visual persepsi dan spasial, penyelesaian tugas dengan efisien, dan fungsi sosial (Grossman & Irwin, 2016). Pemeriksaan menggunakan *Mini-Mental State Examination* (MMSE) adalah skrining yang paling umum digunakan, itu tidak terlalu sensitif pada mereka yang memiliki penyakit ringan atau tingkat pendidikan tinggi. Alasan lain untuk rujukan ke spesialis, atau klinik memori, meliputi beberapa kriteria berikut: (1) perubahan memori pasien dimulai sebelum usia 60; (2) pemeriksaan neurologis fokal; (3) riwayat keluarga yang signifikan dari onset awal Alzheimer atau demensia atau penyakit neurologis lainnya; (4) sejarah kejiwaan yang signifikan; atau gangguan neurologis yang terkait dengan defisit kognitif, seperti stroke, penyakit Parkinson, penyakit Huntington, atau cedera otak traumatis. Selain itu, perlu juga dilakukan pemeriksaan biomarker pada cairan serebrospinal dan pemeriksaan MRI bila diperlukan.

2.3 Resume



Secara garis besar, tidur terbagi menjadi 2 fase yaitu fase NREM dan fase REM. Masing – masing fase memiliki mekanisme tersendiri dalam prosesnya. Adapun proses tersebut berhubungan dengan fungsi struktur dan kondisi neurohormon dalam system saraf pusat. Alzheimer disebabkan oleh beberapa proses pathogenesis, dan yang paling umum adalah agregasi/sedimentasi protein Beta-Amyloid dan abnormalitas agregasi protein TAU. Hal tersebut secara sinergis dan berkesinambungan akan mempengaruhi kondisi sistem saraf pusat secara menyeluruh, termasuk peran siklus tidur dan irama sirkadian dari manusia yang diambil oleh beberapa struktur dan neurohormone dalam sistem saraf pusat.